

Asociación de bupropión y parches de nicotina como terapia para dejar de fumar

I. Sampablo Lauro^a, L. Lores^a, F. Coll^b y P. Rebas^a

^aServicio de Neumología. Hospital de Sant Boi. Barcelona. ^bServicio de Aparato Respiratorio. Instituto Universitario Dexeus. Barcelona.

El abandono del consumo de tabaco es una medida terapéutica de primer orden para todos los pacientes afectados de bronconeumopatías. A lo largo del tiempo, van apareciendo diferentes estrategias para ayudar a nuestros pacientes a dejar su hábito tabáquico. El bupropión es un fármaco que fue desarrollado inicialmente como agente antidepresivo; recientemente se ha descrito la acción por la cual aumenta la capacidad del fumador de abstenerse de fumar.

Estudio descriptivo que valora a un grupo de 86 pacientes que voluntariamente quiso someterse a un programa de deshabitación tabáquica utilizando como tratamiento 300 mg de bupropión durante 4 semanas, asociado a los parches de nicotina, dosis decrecientes cada 4 semanas, durante 12 semanas. Los resultados obtenidos fueron que un 69% de nuestros pacientes consiguió abstenerse de fumar después de 6 meses de seguimiento, sin describirse efectos secundarios significativos. Este porcentaje disminuyó al 58,6% al cabo de un año de seguimiento. Al analizar si existía alguna relación entre el número de veces que el paciente había intentado previamente dejar de fumar y el éxito en este intento, no se observaron diferencias significativas. Tampoco se encontraron al valorar si existía enfermedad pulmonar concomitante y abandono tabáquico.

Concluimos afirmando que la asociación de bupropión y nicotina transdérmica es una buena alternativa para ayudar a nuestros pacientes a dejar de fumar.

Palabras clave: *Bupropión. Parche de nicotina. Deshabitación tabáquica.*

(*Arch Bronconeumol* 2000; 36: 377-380)

Introducción

El consumo de cigarrillos es la principal causa de enfermedades respiratorias. Múltiples estudios transversales y longitudinales demuestran la etiopatogenia del consumo de tabaco en el desarrollo de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)^{1,2}, así como la asociación entre tabaco y cáncer de pulmón³. A pesar de

Combining nicotine patches and bupropion in smoking cessation therapy

Smoking cessation is a first-line treatment for patients with bronchial and pulmonary diseases. Various strategies have been developed to help patients quit. Bupropion, a drug initially developed as an antidepressant, has recently been shown to have effects that increase the ability of a smoker to quit.

This descriptive study, enrolling 86 patients who volunteered for a smoking cessation program, assesses the use of 300 mg of bupropion over a 4-week period combined with 12 weeks of nicotine patch application at doses that were lowered every 4 weeks. Abstinence was achieved by 69% of patients after 6 months of follow-up and no significant side effects were described. The percentage decreased to 58.6% after one year of follow-up. No significant differences were found between success in quitting in this study and either the number of prior attempts to quit or concomitant respiratory disease.

We conclude that bupropion combined with transdermal nicotine is a good option to aid patients to achieve smoking cessation.

Key words: *Bupropion. Nicotine patch. Smoking cessation.*

estas evidencias, el consumo de tabaco en la población española no decrece, cifrándose la prevalencia de fumadores alrededor de un 36%⁴, con la particularidad del aumento constante del número de mujeres que empiezan a fumar⁵. Otro dato a tener en cuenta es que, en consultas especializadas en atender a enfermos con enfermedad respiratoria, un 34% de los pacientes mienten al negar su hábito tabáquico⁶, haciéndose difícil el consejo médico sobre los beneficios que se obtienen al dejar de fumar.

Es importante recordar, también, que abandonar el tabaco suele ser una empresa difícil y que sólo un 2-5% de todos los fumadores que están intentando dejar de serlo lo consiguen⁷.

Correspondencia: Dr. I. Sampablo Lauro.
Servicio de Aparato Respiratorio. Hospital de Sant Boi.
Buenaventura Calopa, 13. 08830 Sant Boi de Llobregat. Barcelona.
Correo electrónico: isl01b@nacem.es

Recibido: 26-10-1999; aceptado para su publicación: 14-3-2000

El tabaquismo es actualmente un problema de primera magnitud, lo que ha provocado que sociedades científicas internacionales empiecen a dictar declaraciones apelando a la responsabilidad de todos los profesionales sanitarios para controlar esta epidemia⁸.

Desde el punto de vista farmacológico, actualmente disponemos de dos sustancias diferentes para tratar la deshabituación tabáquica: la nicotina en sus diferentes formas de presentación⁹, que disminuiría la intensidad de los síntomas del síndrome de abstinencia y el bupropión¹⁰, que aumentaría la capacidad de los pacientes para abstenerse de fumar.

El objetivo de nuestro trabajo ha sido valorar el número de pacientes que consiguen dejar de fumar al asociar ambas sustancias y después de un año de seguimiento.

Material y método

Desde diciembre de 1997 hasta marzo de 1998, se propuso, de manera consecutiva, a todo paciente que acudía a nuestra consulta especializada en tabaquismo, la posibilidad de asociar bupropión a los parches de nicotina como nueva terapia para dejar de fumar. Los criterios de inclusión fueron fumadores de más de 10 cigarrillos/día, que acudiesen de manera voluntaria a la consulta y que manifestasen abiertamente su disposición en querer dejar de fumar, tuviesen o no una enfermedad respiratoria asociada. Fueron excluidos aquellos pacientes con historia previa de trastornos convulsivos, con alteraciones del ritmo cardíaco o que recibían tratamiento con inhibidores de la monoaminooxidasa. No fue causa de exclusión si en alguna ocasión anterior habían intentado dejar de fumar y habían fracasado. Fueron incluidos 86 sujetos.

Todos los pacientes fueron sometidos a una anamnesis completa que incluía el test de Fagerström; se interrogó sobre el número de cigarrillos/día que consumían, el número de años que llevaban fumando, el número de veces que lo habían intentado abandonar, y se investigó si existía o no enfermedad pulmonar concomitante.

En todas las visitas se realizó una espirometría forzada simple (Sibel 900, Barcelona, España), valorando FVC, FEV₁ y MEF 50%; si existía una mejoría numérica respecto a la de visitas anteriores se le indicaba al paciente con el fin de que advirtiese una mejoría en su capacidad funcional pulmonar. También se midió la cantidad de CO espirado con un cooxímetro (Smokerlyzer EC50, Bedfont, Reino Unido) para confirmar que el paciente no fumaba. Si las concentraciones de CO exhalado eran inferiores a 10 ppm se consideraba al paciente no fumador. Se consideró que el paciente había dejado de fumar cuando la abstinencia fue total durante los 3 meses de tratamiento.

Durante la primera visita, una vez comprobada la ausencia de las causas de exclusión, se administraban 150 mg de bupropión (Zyban, Glaxo-Wellcome) por la mañana durante 3 días y se permitía que el paciente siguiese fumando, recomendando sólo que disminuyese el número de cigarrillos. Al cuarto día se producía la segunda visita, que servía para valorar si existían o no efectos secundarios asociados al bupropión. Si no los había, se duplicaba la dosis de bupropión (300 mg/día repartidos en dosis de 150 mg cada 12 h) y se asociaba el parche de 21 mg de nicotina (Nicotinell, Novartis). El paciente, a partir de este momento, debía dejar de fumar de manera radical. Dicho tratamiento se mantenía durante un mes, efectuándose en ese tiempo la visita número tres (una semana después de dejar de fumar), como visita control y la número

cuatro (al mes de la cesación tabáquica) donde se retiraba el bupropión y se disminuía la dosis de nicotina transdérmica a 14 mg al día, dosis que se mantenía durante otro mes. La visita número cinco se efectuaba a los 2 meses y se disminuía la dosis de nicotina a 7 mg al día, dosis que se mantenía durante otro mes. La visita número seis se realizaba a los 3 meses, en la que se retiraba toda la medicación. La visita número siete (después de 6 meses de no fumar) y la número ocho (después de un año) sirvieron para valorar el seguimiento de nuestro grupo de pacientes y valorar si seguían realmente sin fumar o no.

Los datos se recogieron en una base de datos ACCESS 2.0 y fueron exportados a SPSS para su análisis estadístico.

Los resultados se presentan en forma de media o proporción con un intervalo de confianza del 95%. Para algunas variables se presentan la mediana y los valores mínimos y máximos si se considera que dan un reflejo más adecuado de la población.

Para comparar 2 proporciones se ha utilizado la prueba de χ^2 , con un error alfa de 0,05.

Resultados

Durante el período de inclusión, 86 pacientes aceptaron participar en el estudio. Las características de la muestra quedan reflejadas en la tabla I. Cabe destacar que de los 86 pacientes el 77,9% eran varones y que 36 (31 varones y 5 mujeres) habían sido diagnosticados anteriormente de EPOC, según los criterios de la SEPAR.

La evolución en el porcentaje de pacientes que consiguen dejar de fumar se refleja en la tabla II, apreciándose una tasa de abandono del 69% a los 6 meses, tasa que desciende al 58,6% cuando el mismo grupo de pacientes es valorado después de un año.

Al analizar si existía una relación entre dejar de fumar y enfermedad respiratoria concomitante, observamos que no existían diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,39$) entre los pacientes con funcionalis-

TABLA I
Características de la muestra de pacientes

	Número (IC del 95%)
Sexo (varones/mujeres)	67/19
Edad media	48,5 (46,9-50)
Número cigarrillos día	23 (22-25)
Años fumando, mediana	25 (10-45)
Fagerström media	7,2 (6,9-7,5)
CO espirado	23 (19-45)
Número intentos previos de abandono	1,2 (0-8)
FVC, %	86,3 (84,6-87,9)
FEV ₁ , %	79,5 (76,3-81,3)
FEV ₁ /FVC	78,3 (75,3-81,3)
MEF 50%	62,6 (56,5-68,7)

TABLA II
Evolución de los pacientes después de un año de seguimiento, separados en dos grupos: los que dejaron de fumar y los que siguieron fumando

	1 semana	1 mes	2 meses	3 meses	6 meses	1 año
No fuma	55,2%	69,0%	69,0%	69,0%	69,0%	58,6%
Fuma	44,8%	31,0%	31,0%	31,0%	31,0%	41,4%

TABLA III
Porcentaje de pacientes que abandonaron o no el tabaco divididos en dos categorías: los que presentaban una capacidad funcional respiratoria normal y los diagnosticados de EPOC

	No fumó	Volvió a fumar
Normal	31 (62,0%)	19 (38,0%)
EPOC	19 (52,8%)	17 (47,2%)

No existen diferencias significativas entre ambos grupos ($p = 0,39$).

mo respiratorio normal y los diagnosticados de EPOC (tabla III).

También se analizó si existía alguna relación entre el número de veces que el paciente había intentado previamente dejar de fumar y el éxito en este intento. El porcentaje de éxito en dejar de fumar fue similar tanto para los pacientes que habían hecho intentos previos (57,9%) como para el que lo intentaba por primera vez (59,2%). Estos porcentajes se mantenían prácticamente idénticos con indiferencia del número de intentos previos.

En cuanto a la aparición de efectos secundarios, el 54% de nuestros pacientes declaró presentar sequedad de boca y el 9% padeció de insomnio. Dichos síntomas desaparecieron después de un mes de tratamiento cuando fue retirado el bupropión.

Discusión

Prochazcka y Diclemente¹¹ demostraron que el abandono del consumo de tabaco es un proceso en el que se identifican varias fases. Una de ellas es la fase de contemplación, en la que se encuentran el 70% de los fumadores. Se caracteriza porque la persona fumadora ha intentado abandonar su hábito en varias ocasiones y siempre ha fracasado, esto provoca una situación de frustración y de falta de confianza en sí misma a la hora de enfocar este problema.

Varios trabajos demuestran que la intervención médica es imprescindible como elemento de ayuda en el proceso de deshabituación tabáquica^{12,13}. Existen diferentes estrategias para conseguirlo, algunas que apuestan por una reducción controlada en el número de cigarrillos fumados al día hasta su supresión total¹⁴ y otras plantean el uso de nicotina^{15,16} en sus diferentes formas de presentación, como tratamiento eficaz en controlar los síntomas del síndrome de abstinencia (dependencia física), considerando éstos como la principal causa de las recaídas.

Sin embargo, los tratamientos sustitutivos con nicotina no pueden tratar el deseo de volver a fumar¹⁷ debido a dos razones: con la terapia sustitutiva no se alcanzan valores de nicotemia lo suficientemente altos y de manera lo suficientemente rápida como lo hace el consumo de cigarrillos¹⁸; además, diferentes estudios han demostrado que los estímulos asociados con una determinada conducta adictiva pueden por sí mismos llegar a ser determinantes en el mantenimiento de dicha conducta (sabor y olor del humo, la visión del cigarrillo o del mechero): es lo que se define como dependencia psíquica¹⁹.

Este hecho y la confirmación de que existe una relación entre tabaquismo y depresión (mayor número de pacientes depresivos entre los fumadores que entre los no fumadores, aparición de cuadros depresivos al dejar de fumar)²⁰ hizo pensar en la posibilidad de utilizar agentes antidepresivos en el tratamiento de la deshabituación tabáquica. Ferry et al²¹ demuestran por primera vez la eficacia del bupropión para tratar a pacientes fumadores sin síntomas depresivos. El bupropión es un agente antidepresivo que inhibe la absorción neuronal de noradrenalina, serotonina y dopamina y no inhibe las monoaminooxidasas. Se desconoce la causa exacta por la que el bupropión aumenta la capacidad de los pacientes para abstenerse de fumar. Podría deberse a su efecto inhibidor de la absorción neuronal de noradrenalina, serotonina y dopamina, aumentando los valores de dichas sustancias en las sinapsis neuronales de los núcleos *accumbens* y *coeruleus*. Por otro lado, el síndrome de abstinencia se debería, por lo menos en parte, a un descenso de estas sustancias en las sinapsis neuronales.

Con ello, el bupropión aliviaría de manera considerable los síntomas debidos a la abstinencia tabáquica.

La idea de asociar nicotina y bupropión como tratamiento conjunto en la deshabituación tabáquica no es nueva; Jorenby et al²² demuestran en su trabajo que con 300 mg de bupropión y 21 mg de nicotina consiguen un índice de deshabituación del 51% después de 10 semanas de seguimiento. En nuestro trabajo obtenemos unos datos sensiblemente superiores, lo que debería explicarse por los siguientes motivos: en primer lugar, nuestros pacientes acudieron espontáneamente a nuestra consulta afirmando que querían dejar de fumar y que necesitaban ayuda para conseguirlo, este hecho de alguna manera podría haber sesgado nuestra muestra, a pesar de que no existen diferencias significativas entre pacientes que anteriormente habían intentado dejarlo y los que lo intentaban por primera vez. En segundo lugar, la dosis de nicotina utilizada por nosotros es sensiblemente superior a la del trabajo de Jorenby et al, al mantener el tratamiento sustitutivo con parches transdérmicos durante 12 semanas; mantener durante más tiempo un tratamiento con nicotina no mejora el índice de deshabituación²³. Otro factor importante que será objeto de estudio en posteriores trabajos es la incorporación de la espirometría en las consultas de deshabituación tabáquica; los pacientes, cuando se les demostraba alguna mejoría espirométrica (incluso del MEF50) referían sentirse más motivados en su empeño de dejar de fumar.

Es un hecho conocido que la situación de dejar de fumar crea estrés, siendo éste uno de los principales factores para las recaídas a corto plazo²⁴. Para que el paciente se encuentre lo más relajado posible en su empeño de abandonar el tabaco, se han descrito diferentes estrategias^{25,26}, como evitar reuniones sociales, los objetos relacionados con el tabaco o convivir con fumadores. Nuestro grupo de pacientes, al ser interrogados durante la primera semana acerca de cómo se sentían, manifestaron que se encontraban tranquilos y que sorprendentemente “no tenían ganas de fumar”, y atribuían tal situación a la administración de bupropión. Este estado de tranquilidad facilitó de manera importante el proceso de deshabituación.

Concluimos afirmando que la asociación de bupropión y nicotina es una buena alternativa terapéutica para ayudar a nuestros pacientes a abandonar su hábito tabáquico.

BIBLIOGRAFÍA

1. U.S. Department of Health, Education and Welfare. The health benefits of smoking cessation: a report of the Surgeon General U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service. CDC Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. Office on Smoking and Health. D.H.H.S. Publicación n.º (C.D.C.) 8416, 1990.
2. U.S. Department of Health and Human Services. The Health consequences of involuntary smoking. A report of the Surgeon General U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service. C.D.C. D.H.H.S. Publicación n.º (C.D.C.) 87-8.398, 1986.
3. To J. Tabaco y cáncer: de la asociación epidemiológica a la evidencia molecular. *Med Clin (Barc)* 1999; 112: 589-594.
4. Estudio de los estilos de vida de la población adulta española. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid: Dirección General de Salud Pública, 1992.
5. Departament de Sanitat i Seguretat Social (DSSS). Enquesta de Salut de Catalunya. Servei Català de Salut. Barcelona: SCS, DSSS, 1995.
6. Lores L, Monsó E, Rosell A, Badorrey I, Sampablo Lauro I. ¿Nos mienten los enfermos controlados en un dispensario de neumología respecto a su hábito tabáquico? *Arch Bronconeumol* 1999; 35: 219-222.
7. Giovino GA, Shelton DM, Schooley MW. Trend in cigarette smoking cessation in the United States. *Tobacco Control* 1993; 2 (Supl): 3-16.
8. Smoking and Health. A physician responsibility. A statement of the Joint Committee on Smoking and Health. *Eur Respir J* 1995; 8: 808-811.
9. Benowitz NL. Pharmacological aspects of cigarettes smoking and nicotine addiction. *N Engl J Med* 1988; 319: 1318-1330.
10. Hurt RD, Sachs D, Glover E, Offord KP et al. A comparison of sustained release bupropion and placebo for smoking cessation. *N Engl J Med* 1997; 337: 1195-1202.
11. Prochazcka J, Diclemente C. Stages and processes of self change of smoking: toward and integrative model of change. *J Consult Clin Psychology* 1983; 51: 390-395.
12. Orleans C, George L, Hout J. Health promotion in primary care: a survey of U.S. family practitioners. *Prevent Med* 1985; 14: 636-647.
13. Ockene JK. Physician-delivered interventions for smoking cessation: strategies for increasing effectiveness. *Prevent Med* 1987; 16: 723-737.
14. Jiménez CA, Fagerström KO. Reducción del consumo de tabaco. ¿Una estrategia para dejar de fumar? *Arch Bronconeumol* 1999; 35: 229-232.
15. Tonnesen P, Fryd V, Hansen M, Helsted J, Gunnensen A, Forchhammer M et al. Effect of nicotine chewing gum in combination with group counseling on the cessation of smoking. *N Engl J Med* 1988; 318: 15-18.
16. Transdermal Nicotine Study Group. Transdermal nicotine for smoking cessation: six month results from two multicenter controlled clinical trials. *JAMA* 1991; 266: 3133-3138.
17. Snyder RF, Davis FO, Henningfield JE. The tobacco withdrawal syndrome. Performance decrements assessed on a computerized test battery. *Drug Alcohol Depend* 1989; 23: 259-266.
18. Kato S, Wakasa Y, Yanagita T. Relationship between minimum reinforcing doses and injection speed in cocaine and pentobarbital self administration in crabeating monkeys. *Pharmacol Biochem Behav* 1987; 28: 407-410.
19. Gritz ER. Patterns of puffing in cigarette smokers. Self-administration of abused substances: methods for study (NIDA Research Monograph 20). Rockville, Maryland: National Institute on Drug Abuse, 1978; 221-235.
20. Covey LS, Glassman AH, Stetner F. Depression and depressive symptoms in smoking cessation. *Compr Psychiatry* 1990; 31: 350-354.
21. Ferry LH, Burchette RJ. Efficacy of bupropion for smoking cessation in non-depressed smokers. *J Addict Dis* 1994; 13: 249.
22. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides M, Rennard S et al. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999; 340: 685-691.
23. Tonnesen P, Paoletti P, Gustavsson G, Russell M et al. Higher dosage nicotine patches increase one-year smoking cessation rates: results from the European CEASE trial. *Eur Respir J* 1999; 13: 238-246.
24. Glynn T, Manley M. How to help your patients stop smoking. National Cancer Institute Manual for Physicians (N.I.H. publicación n.º 90-3064). Bethesda, 1989.
25. Prochazcka J, Diclemente CC. Stages of change in the modification of problems behaviors. En: Hersen M, Eisler R, Miller P, editores. *Progress in behaviors modification*. Newbury Park, California: 1989.
26. Prochazcka J, Velicer W, Diclemente CC. Predicting change in smoking status for self changers. *Addict Behav* 1985; 10: 395-406.